

PCT

世界知的所有権機関  
国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願



(51) 国際特許分類6

A61K 45/00, 31/70, C07H 21/00

A1

(11) 国際公開番号

WO99/01155

(43) 国際公開日

1999年1月14日(14.01.99)

(21) 国際出願番号

PCT/JP98/03011

(22) 国際出願日

1998年7月3日(03.07.98)

(30) 優先権データ

特願平9/180050

1997年7月4日(04.07.97)

JP

(81) 指定国 JP, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

添付公開書類

国際調査報告書

(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)  
藤沢薬品工業株式会社(FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP]  
〒541-8514 大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号  
Osaka, (JP)

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ)

小野成紀(ONO, Shigeki)[JP/JP]

〒700-0921 岡山県岡山市東古松1-7-19-803 Okayama, (JP)

伊達 勲(DATE, Isao)[JP/JP]

〒700-0803 岡山県岡山市北方3-6-5 Okayama, (JP)

(74) 代理人

弁理士 関 英男(SEKI, Hideo)

〒532-8514 大阪府大阪市淀川区加島2丁目1番6号

藤沢薬品工業株式会社 大阪工場内 Osaka, (JP)

(54) Title: BRAIN-PROTECTIVE AGENT

(54) 発明の名称 脳保護剤

## (57) Abstract

A brain-protective agent containing an NF-k decoy. In brain diseases, the brain can be particularly effectively protected against brain disorders (for example, cerebrovascular contraction following subarachnoidal bleeding and cerebral nerve cell death in the prognosis of patients with cerebrovascular disorders or serious head injury) caused by the undesired activation of cytokines or cell adhesion factors which are regulated by NF-k by administering the brain-protective agent containing an NF-k decoy, i.e., a compound antagonistic specifically to a nucleic acid to which NF-kB binds.

(57)要約

NF- $\kappa$ Bのデコイを含有する脳保護剤である。脳疾患において、NF- $\kappa$ Bの制御下にあるサイトカイン類や細胞接着因子の遺伝子の所望しない活性化に起因する脳障害（例えば、くも膜下出血後の脳血管攣縮や、脳血管障害や重傷頭部外傷の予後の脳神経細胞死）に対する脳保護には、NF- $\kappa$ Bのデコイ、すなわちNF- $\kappa$ Bが結合する核酸と特異的に拮抗する化合物を含む脳保護剤を投与することが特に有効である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AL アルバニア  
AM アルメニア  
AT オーストリア  
AU オーストラリア  
AZ アゼルバイジャン  
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ  
BB バルバドス  
BE ベルギー  
BF ブルキナ・ファソ  
BG ブルガリア  
BJ ベナン  
BR ブラジル  
BY ベラルーシ  
CA カナダ  
CF 中央アフリカ  
CG コンゴ  
CH スイス  
CI コートジボアール  
CM カメルーン  
CN 中国  
CU キューバ  
CY キプロス  
CZ チェッコ  
DE ドイツ  
DK デンマーク  
EE エストニア  
ES スペイン

FI フィンランド  
FR フランス  
GA ガボン  
GB 英国  
GD グレナダ  
GE グルジア  
GH ガーナ  
GM ガンビア  
GN ギニア  
GW ギニア・ビサウ  
GR ギリシャ  
HR クロアチア  
HU ハンガリー  
ID インドネシア  
IE アイルランド  
IL イスラエル  
IN インド  
IS アイスランド  
IT イタリア  
JP 日本  
KE ケニア  
KG キルギスタン  
KP 北朝鮮  
KR 韓国  
KZ カザフスタン  
LC セントルシア  
LI リヒテンシュタイン

LK スリ・ランカ  
LR リベリア  
LS レント  
LT リトアニア  
LU ルクセンブルグ  
LV ラトヴィア  
MC モナコ  
MD モルドヴァ  
MG マダガスカル  
MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア  
ML マリ  
MN モンゴル  
MR モーリタニア  
MW マラウイ  
MX メキシコ  
NE ニジェール  
NL オランダ  
NO ノールウェー  
NZ ニュー・ジージーランド  
PL ポーランド  
PT ポルトガル  
RO ルーマニア  
RU ロシア  
SD スーダン  
SE スウェーデン  
SG シンガポール

SI スロヴェニア  
SK スロヴァキア  
SL シエラ・レオネ  
SN セネガル  
SZ スワジランド  
TD チャード  
TG トーゴ  
TJ タジキスタン  
TM トルクメニスタン  
TR トルコ  
TT トリニダード・トバゴ  
UA ウクライナ  
UG ウガンダ  
US 米国  
UZ ウズベキスタン  
VN ヴィエトナム  
YU ユーゴスラビア  
ZW ジンバブエ

## 明細書

## 脳保護剤

## 5 技術分野

本発明は、NF- $\kappa$ Bのデコイを含有する脳保護剤、特に脳疾患に起因する脳障害に対する脳保護剤に関するものである。詳細には、NF- $\kappa$ Bのデコイを含有する脳疾患に起因する脳障害に対する脳保護剤および、該デコイを含有する脳保護剤を使用する脳保護方法に関する。

10

## 背景技術

転写調節因子NF- $\kappa$ Bは、虚血性疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患等の様々な疾患に関与していると考えられており、そのデコイの投与がそれらの疾患の治療および予防に有効であると考えられている (WO 96/35430 参照)。

15

転写調節因子NF- $\kappa$ Bは、p65とp50のヘテロダイマーからなっている。通常は、細胞質内に阻害因子I $\kappa$ Bが結合した形で存在し、核移行が阻止されている。ところが、何らかの原因でサイトカインや、虚血、再灌流といった何らかの刺激が加わるとI $\kappa$ Bがリン酸化され、分解されることにより、NF- $\kappa$ Bが活性化されて核内に移行する。NF- $\kappa$ Bは染色体のNF- $\kappa$ B結合部位に結合することにより、その下流にある遺伝子の転写を促進する。NF- $\kappa$ Bにより制御される遺伝子には、例えば、IL-1、IL-6、IL-8などのサイトカイン類や、VCAM-1やICAM-1などの接着因子がある。

20

一方、脳疾患において、脳神経細胞死等の様々な原因により脳障害が起こることが知られており、近年、脳保護の必要性が認識されている。

25

例えば、破裂脳動脈瘤によるくも膜下出血の治療成績は、手術用顕微鏡の導入以後、動脈瘤クリッピング術が安全に行われるようになり、飛躍的に向上した。しかし、くも膜下出血に伴い出現する脳血管攣縮などの脳障害に対しては、その発生機序についても解明されておらず、さらに確実な治療法の確立もない。

## 発明の開示

5 本発明者等は、NF- $\kappa$ Bの制御下にあるサイトカイン類や細胞接着因子の生産の活性化が、脳疾患に起因する脳障害（例えば、くも膜下出血後の脳血管攣縮や、脳血管障害や重傷頭部外傷の予後の脳神経細胞死）を引き起こす一つの原因となっていると予測し、鋭意研究の結果、脳疾患に起因する脳障害に対する脳保護には、NF- $\kappa$ Bのデコイ、すなわちNF- $\kappa$ Bが結合する核酸と特異的に拮抗する化合物を投与することが特に有効であることを見だし、本発明を完成した。

10 すなわち、本発明は、NF- $\kappa$ Bのデコイを含有する脳保護剤さらに詳しくはNF- $\kappa$ Bのデコイを含有する脳疾患に起因する脳障害に対する脳保護剤および保護方法を提供するものである。

15 本発明の脳保護剤の対象とする疾患は、特に限定されないが、特に、脳組織において、転写調節因子NF- $\kappa$ Bが制御する遺伝子の所望しない活性化に起因する脳障害に有効であり、例えばくも膜下出血後の脳血管攣縮や、脳血栓症および脳塞栓等の脳梗塞、脳出血後後遺症、脳血管性痴呆、水頭症、脳動脈奇形・血管腫、各種脳腫瘍、パーキンソン症候群、脳動脈硬化症、髄膜炎（細菌性、無菌性、術後等）、脳炎、エイズ、各種の脳症（バークエット脳症、多発性硬化症）や重傷頭部外傷による脳神経細胞死による脳障害が含まれる。特に本発明により得られるNF- $\kappa$ Bのデコイを含有する脳保護剤は、くも膜下出血に伴い出現する脳血管攣縮の治療および予防には好適である。

20 本発明で用いられるNF- $\kappa$ Bのデコイとしては、NF- $\kappa$ Bによる遺伝子の活性化を阻害する物質であり、具体的には染色体上に存在するNF- $\kappa$ Bの核酸結合部位と特異的に拮抗する化合物であればよく、例えば核酸およびその類似体  
25 いNF- $\kappa$ Bのデコイの例としては、NF- $\kappa$ B結合部位のコンセンサス配列を含むオリゴヌクレオチド、その変異体、またはこれらを分子内に含む化合物があげられる。オリゴヌクレオチドはDNAでもRNAでもよく、またそのオリゴヌクレオチド内に核酸修飾体または／および擬核酸を含むものであってもよい。また、これらのオリゴヌクレオチド、その変異体、またはこれらを分子内に含む化

化合物は1本鎖でも2本鎖であってもよく、線状であっても環状であってもよい。変異体とは上記配列の一部が、変異、置換、挿入、欠失しているもので、NF- $\kappa$ Bが結合する核酸結合部位と特異的に拮抗する核酸を示す。さらに好ましいNF- $\kappa$ Bのデコイとしては、上記核酸配列を1つまたは数個含む2本鎖オリゴヌクレオチドまたはその変異体があげられる。本発明で用いられるオリゴヌクレオチドは、リン酸ジエステル結合部の酸素原子をイオウ原子で置換したチオリン酸ジエステル結合をもつオリゴヌクレオチド(S-オリゴ)、または、リン酸ジエステル結合を電荷をもたないメチルホスフェート基で置換したオリゴヌクレオチド等の生体内でオリゴヌクレオチドが分解を受けにくくするために改変したオリゴヌクレオチド等が含まれる。

本発明で用いられるNF- $\kappa$ Bのデコイの製造方法としては、一般的な化学合成法または生化学合成法を用いることが出来る。例えばNF- $\kappa$ Bのデコイとして核酸を用いる場合、遺伝子工学で一般的に用いられる核酸合成法を用いることが出来、例えば、DNA合成装置を用いて目的のデコイヌクレオチドを直接合成してもよいし、またこれらの核酸、それを含む核酸またはその一部を合成した後、PCR法またはクローニングベクター等を用いて核酸を増幅してもよい。さらに、これらの方法により得られた核酸を、制限酵素等を用いて切断、DNAリガーゼ等を用いて結合等を行い目的とする核酸を製造してもよい。また、さらに細胞内でより安定なデコイヌクレオチドを得るために、核酸の塩基、糖、リン酸部分を例えばアルキル化、アシル化等の化学修飾を施してもよい。

本発明により得られるNF- $\kappa$ Bのデコイを主成分として含有する製剤は、主薬が患部の細胞または目的とする組織の細胞内に取り込まれるような製剤であれば特に限定されるものではなく、NF- $\kappa$ Bのデコイ単独で、もしくは慣用の担体と混合して、経口投与、非経口投与、局所投与ないしは外用の形で投与される。これらの製剤は溶液、懸濁液、シロップ、リポソーム製剤、乳剤、シロップ等の液体の投与形態であってもよいし、錠剤、顆粒剤、粉末剤、カプセル剤などの固形の投与形態であってもよい。必要に応じ、上記製剤には各種の担体、助剤、安定剤、潤滑剤、その他一般に使用される添加剤、例えば乳糖、クエン酸、酒石酸、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、白陶土、蔗糖、コーンスターチ、タ



ルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、落下生油、オリーブ油、カカオバター、エチレングリコールなどを添加することができる。

特に、NF- $\kappa$ Bのデコイとして核酸またはその修飾体を用いる場合の好ましい製剤としては、一般に用いられている遺伝子導入法で用いられる形態、例えばセンダイウイルス等を用いた膜融合リポソーム製剤やエンドサイトーシスを利用するリポソーム製剤等のリポソーム製剤、リポフェクトアミン（ライフテックオリエンタル社製）やTfx50等のカチオン性脂質を含有する製剤またはレトロウイルスベクター、アデノウイルスベクター等を用いるウイルス製剤を用いるのが有利である。

リポソーム製剤は、そのリポソームの構造体が、大きな1枚膜リポソーム（LUV）、多重層リポソーム（MLV）、小さな一枚膜リポソーム（SUV）のいずれであってもよい。その大きさも、LUVでは200から1000nm、MLVでは400から3500nm、SUVでは20から50nm程度の粒子系をとり得るが、センダイウイルス等を用いる膜融合リポソーム製剤の場合は粒子系200から1000nmのMLVを用いるのが好ましい。

リポソームの製造方法は、デコイが保持されるものであれば特に限定されるものではなく、慣用の方法、例えば逆相蒸発法（Szoka, F., et al: Biochim. Biophys. Acta, Vol. 601 559 (1980)）、エーテル注入法（Deamer, D. W. : Ann. N. Y. Acad. Sci., Vol. 308 250 (1978)）、界面活性剤法（Brunner, J., et al: Biochim. Biophys. Acta, Vol. 455 322 (1976)）等を用いて製造することができる。

リポソーム構造を形成するための脂質としてはリン脂質、コレステロール類や窒素脂質等が用いられるが、一般的にはリン脂質が好適であり、ホスファチジルコリン、ホスファチジルセリン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルイノシトール、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジン酸、カルジオリピン、スフィンゴミエリン、卵黄レシチン、大豆レシチン、リゾレシチン、等の天然リン脂質、あるいはこれらを常法によって水素添加したものの他、ジセチルホスフェート、ジステアロイルホスファチジルコリン、ジパルミトイルホスファチジルコリン、ジパルミトイルホスファチジルエタノールアミン、ジパルミトイルホスファチジルセリン、エレオステアロイルホスファチジルコリン、エレオ

ステアロイルホスファチジルエタノールアミン、エレオステアロイルホスファチジルセリン等の合成リン脂質等を使用することができる。

5 これらのリン脂質を含む脂質類は単独で用いることもできるが、2種以上を併用することも可能である。このとき、エタノールアミンやコリン等の陽性基をもつ原子団を分子内に持つものを用いることにより、電氣的に陰性なデオイヌクレオチドの結合率を増加させることもできる。これらリポソーム形成時の主要リン脂質の他に一般にリポソーム形成用添加剤として知られるコレステロール類、ステアリルアミン、 $\alpha$ -トコフェロール等の添加剤を用いることもできる。

10 このようにして得られるリポソームは患部の細胞または目的とする組織の細胞内に取り込みを促進するために、膜融合促進物質、例えばセンダイウイルス、不活化センダイウイルス、センダイウイルスより精製された膜融合促進蛋白質、ポリエチレングリコール等を加えることができる。

15 リポソーム製剤の製造法の例を具体的に説明すると、たとえば前記したリポソーム形成物質をコレステロール等と共にテトラヒドロフラン、クロロホルム、エタノール等の有機溶媒に溶解し、これを適当な容器に入れて減圧下に溶媒を留去して容器内面にリポソーム形成物質の膜を形成する。これにNF- $\kappa$ Bのデオイを含有する緩衝液を加えて攪拌し、得られたリポソームにさらに所望により前記した膜融合促進物質を加えた後、リポソームを単離する。このようにして得られるNF- $\kappa$ Bのデオイを含有するリポソームは適当な溶媒中に懸濁させるか、或  
20 いはいったん凍結乾燥したものを適当な溶媒に再分散させて治療に用いることができる。膜融合促進物質はリポソーム単離後、使用までの間に加えてもよい。

この様にして得られたNF- $\kappa$ Bのデオイを主成分として含有する製剤における、デオイの含有割合は、適用疾患、適用部位、投与形態および投与方法に応じて種々設定することができる。

25 この様にして得られるNF- $\kappa$ Bのデオイを含有する脳保護剤は、疾患の種類、使用するデオイの種類等により各種の方法で投与することができ、例えば、大槽（くも膜下）内等に投与すればよい。

NF- $\kappa$ Bのデオイの投与量は、年齢その他患者の条件、疾病の種類、使用するデオイの種類等により適宜選択されるが、例えば大槽内投与等では一般には1

回あたり10から10、000nmoleを適時投与する事ができる。

以下に本発明の実施例によりさらに具体的に説明する。

#### 実施例

##### モデル動物の作成

- 5      実験動物として、2-2.5kgの雄性ニュージーランド白ウサギを用いた。実験動物はペントバルビツールを20mg/kg静脈内に注射し麻酔した。耳介動脈にカニューレを挿入し動脈血を採取した。頭部を定位フレームで固定し、項部筋を収縮させることにより、環椎後頭骨膜を露出させた。脳脊髄液を1ml除いた後、大槽（くも膜下）に1mg/kgの自家血を27ゲージのニードルを用いて3分以上かけて注意深く注入した。その後、動物の脳底動脈を自家血で覆うように動物の頭部を30分間、下げた状態に置き、くも膜下出血モデルを作成した。

##### デコイの投与

- 15      ウサギNF- $\kappa$ B結合認識配列（20mer；TGGAGGGGCTTTCCCCATAG）（NF- $\kappa$ Bデコイ群）およびスクランブルNF- $\kappa$ B結合認識配列（20mer）（スクランブルデコイ群）を合成し（Ray, A., Gao, X. & Ray, B. J. Biol. Chem. 270, 29201-29208(1995)参照）、カチオン性リポソーム投与システム（Tfx50 promega, WI, U. S. A.）を用いて、くも膜下出血作成2日前に大槽内に投与した。

- 20      評価はくも膜下出血作成3日前、及び4日後に血管撮影を施行し、脳底動脈の血管径の変化率を測定した。また、ヘマトキシリン-エオシン（Hematoxylin-eosin）染色にて組織学的検索を行った。NF- $\kappa$ Bの活性に関しては、ゲルシフト法を用いて評価した。

##### 結果

- 25      脳血管撮影上、コントロール群、スクランブルデコイ投与群では69%まで狭小化を認めたが、NF- $\kappa$ B投与群では約90%と著明な血管収縮の抑制を認めた。組織学的にも、コントロール群、スクランブルデコイ投与群では著しい血管径の狭小化を認めたが、NF- $\kappa$ Bデコイ投与群では、正常血管とほとんど同様の組織像であった。また、ゲルシフト法ではコントロール群に比べ、NF- $\kappa$ Bデコイ投与群で明らかに活性が抑制された。



## 請求の範囲

1. NF- $\kappa$ B のデコイを含有する脳保護剤。
2. 脳疾患に起因する脳障害に対する請求の範囲第 1 項記載の脳保護剤。
- 5 3. 脳疾患が脳血管障害であるところの請求の範囲第 2 項記載の脳保護剤。
4. 脳疾患に起因する脳障害が、くも膜下出血に伴う脳血管攣縮であるところの請求の範囲第 2 項記載の脳保護剤。

r

6

r

1

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/03011

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>6</sup> A61K45/00, A61K31/70, C07H21/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>6</sup> A61K45/00, A61K31/70, C07H21/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO, 96/35430, A (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), 14 November, 1996 (14. 11. 96), Reference as a whole & EP, 824918, A	1-4



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
1 September, 1998 (01. 09. 98)

Date of mailing of the international search report  
16 September, 1998 (16. 09. 98)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.



## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int cl<sup>o</sup> A61K45/00, A61K31/70, C07H21/00

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int cl<sup>o</sup> A61K45/00, A61K31/70, C07H21/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO, 96/35430, A (藤沢薬品工業株式会社) 14. 11 月. 1996 (14. 11. 96) 文献全体 & EP, 8249 18, A	1-4

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

01. 09. 98

国際調査報告の発送日

16.09.98

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

内藤 伸一

4C

8615

電話番号 03-3581-1101 内線 3452





11  
12  
13

14  
15  
16

PCT

国際予備審査報告


(法第12条、法施行規則第56条)  
[PCT36条及びPCT規則70]

REC'D 04 OCT 1999

WIPO PCT

出願人又は代理人 の書類記号 PWO-17192	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知（様式PCT/ IPEA/416）を参照すること。	
国際出願番号 PCT/J P 98/03011	国際出願日 (日.月.年) 03.07.98	優先日 (日.月.年) 04.07.97
国際特許分類 (IPC) Int. Cl <sup>6</sup> A61K45/00, 31/70//C07H21/00		
出願人 (氏名又は名称)  藤沢薬品工業株式会社		

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条 (PCT36条) の規定に従い送付する。
2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で <u>3</u> ページからなる。  <input type="checkbox"/> この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。 (PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照) この附属書類は、全部で <u>                    </u> ページである。
3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。  I <input checked="" type="checkbox"/> 国際予備審査報告の基礎  II <input type="checkbox"/> 優先権  III <input type="checkbox"/> 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成  IV <input type="checkbox"/> 発明の単一性の欠如  V <input checked="" type="checkbox"/> PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明  VI <input type="checkbox"/> ある種の引用文献  VII <input type="checkbox"/> 国際出願の不備  VIII <input type="checkbox"/> 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 24.12.98	国際予備審査報告を作成した日 20.09.99	
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員)  瀬下 浩 	4C 9284
電話番号 03-3581-1101 内線 3452		



## I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT 14条)の規定に基づく命令に  
応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。  
PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 出願時に提出されたもの  
明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの

☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 出願時に提出されたもの  
請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 PCT 19条の規定に基づき補正されたもの  
請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの

☐ 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 出願時に提出されたもの  
図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの

☐ 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 出願時に提出されたもの  
明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である \_\_\_\_\_ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語  
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語  
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

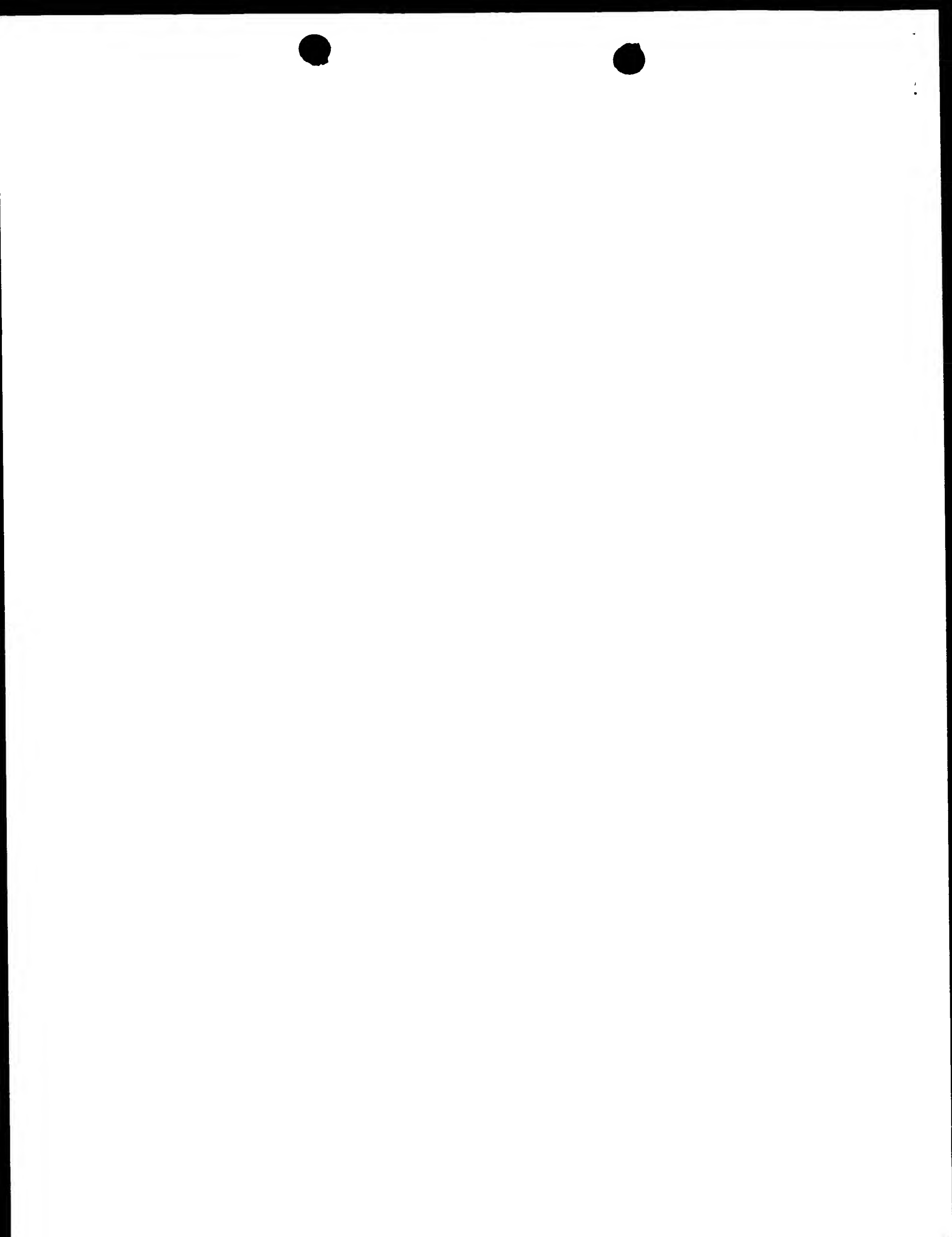
3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表  
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった  
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ  
☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項  
☐ 図面 図面の第 \_\_\_\_\_ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならない、本報告に添付する。)





V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条（PCT35条(2)）に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性 (N)	請求の範囲	1 - 4	有
	請求の範囲		無
進歩性 (I S)	請求の範囲	1 - 4	有
	請求の範囲		無
産業上の利用可能性 (I A)	請求の範囲	1 - 4	有
	請求の範囲		無

2. 文献及び説明 (PCT規則70.7)

請求の範囲1 - 4に記載された発明は、国際調査報告にあげられた文献に記載されておらず、また、これらの文献から自明なものでもない。



## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

## NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

United States Patent and Trademark  
Office  
(Box PCT)  
Crystal Plaza 2  
Washington, DC 20231  
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year)

03 February 1999 (03.02.99)

International application No.

PCT/JP98/03011

Applicant's or agent's file reference

PWO-17192

International filing date (day/month/year)

03 July 1998 (03.07.98)

Priority date (day/month/year)

04 July 1997 (04.07.97)

Applicant

ONO, Shigeki et al

1. The designated Office is hereby notified of its election made:



in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

24 December 1998 (24.12.98)

in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was

was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

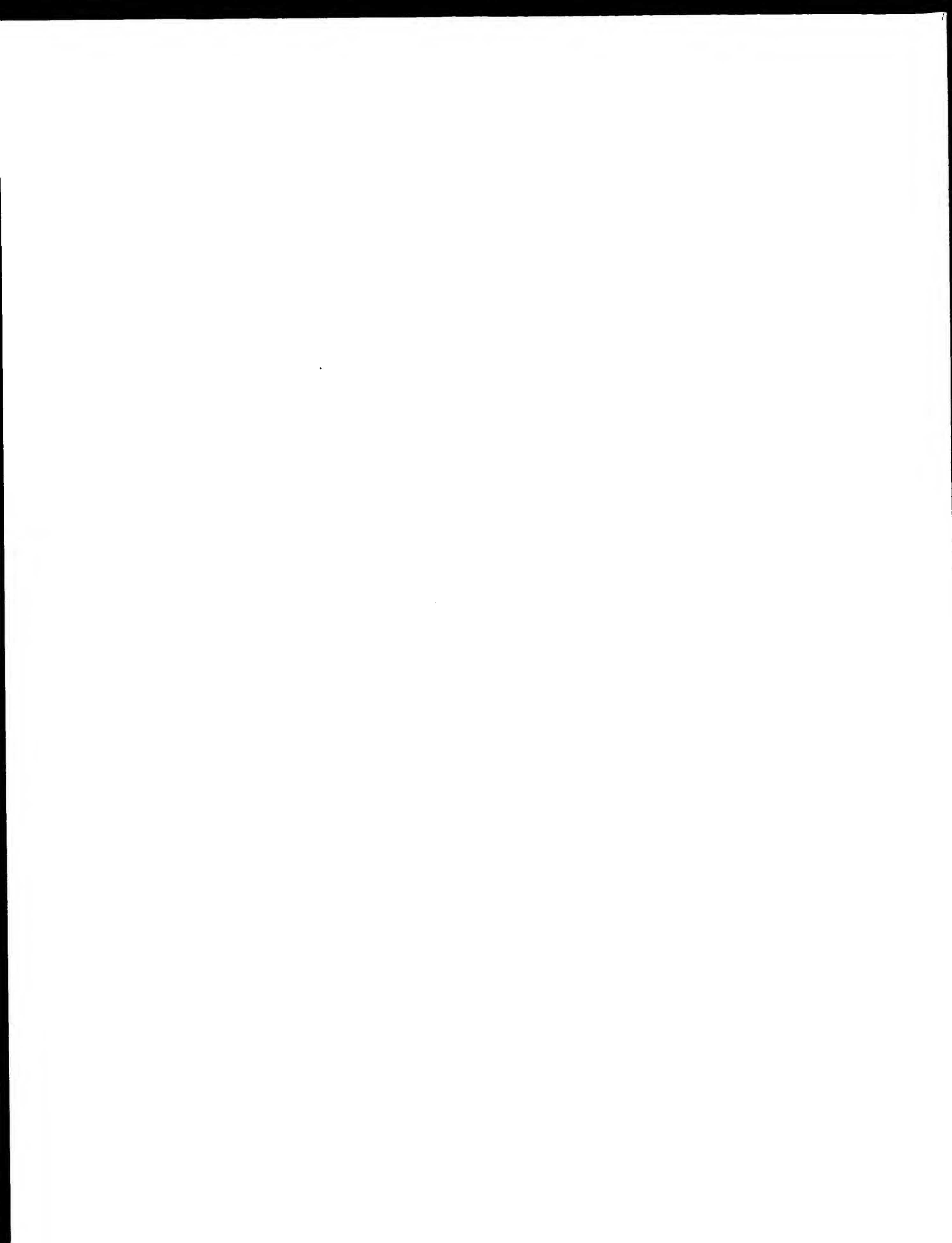
The International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer

K. Takeda

Telephone No.: (41-22) 338.83.38



# PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

**PCT**

## NOTIFICATION CONCERNING SUBMISSION OR TRANSMITTAL OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

SEKI, Hideo  
Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.  
Osaka Factory  
1-6, Kashima 2-chome  
Yodogawa-ku, Osaka-shi  
Osaka 532-8514  
JAPON

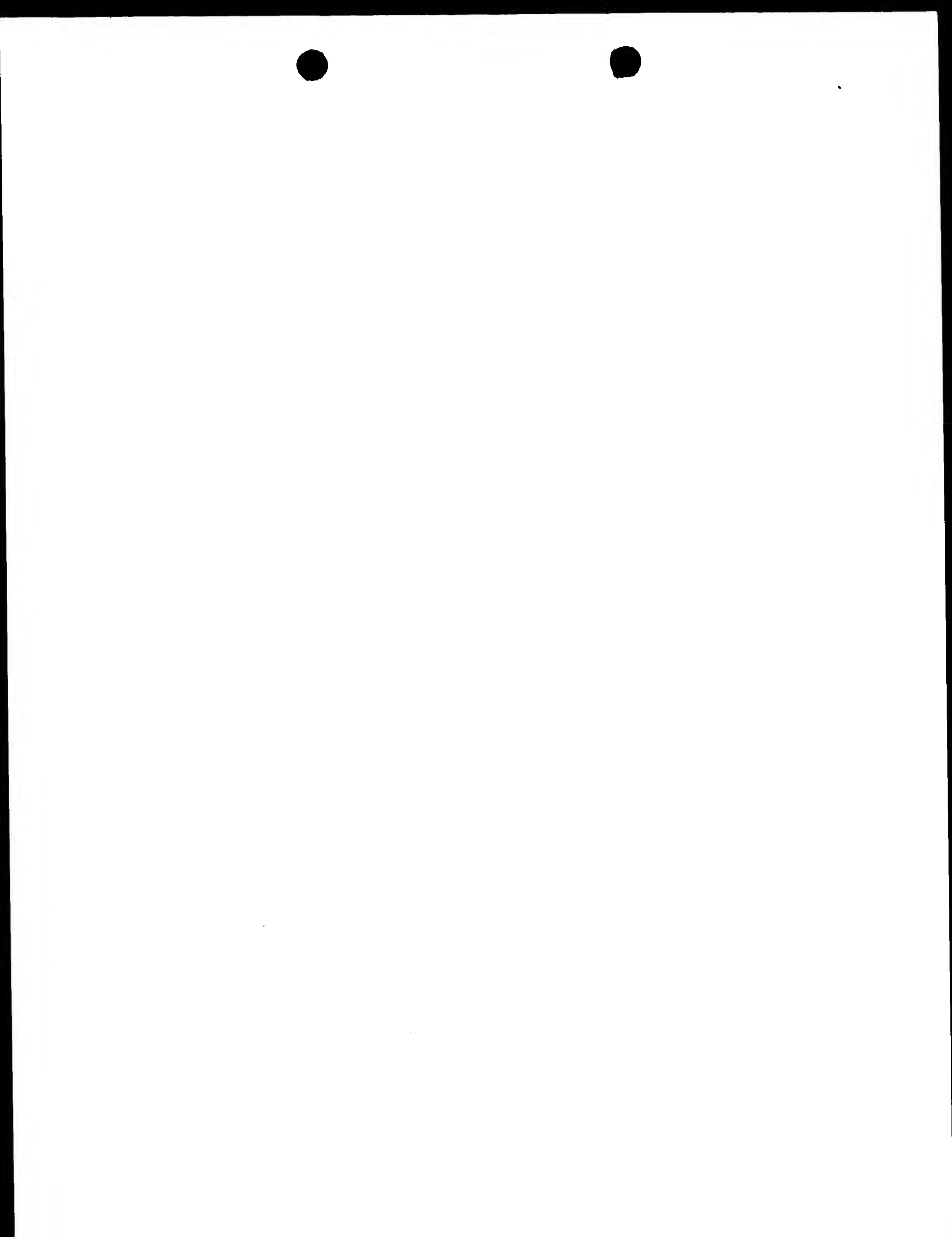
Date of mailing (day/month/year) <div style="text-align: center;">24 August 1998 (24.08.98)</div>	
Applicant's or agent's file reference <div style="text-align: center;">PWO-17192</div>	<b>IMPORTANT NOTIFICATION</b>
International application No. <div style="text-align: center;">PCT/JP98/03011</div>	International filing date (day/month/year) <div style="text-align: center;">03 July 1998 (03.07.98)</div>
International publication date (day/month/year) <div style="text-align: center;">Not yet published</div>	Priority date (day/month/year) <div style="text-align: center;">04 July 1997 (04.07.97)</div>
Applicant <div style="text-align: center;">FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD. et al</div>	

1. The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
3. An asterisk(\*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, **the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c)** which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
4. The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, **the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c)** which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
04 July 1997 (04.07.97)	9/180050	JP	21 Augu 1998 (21.08.98)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland  Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Authorized officer  <div style="text-align: right;">Sean Taylor </div> Telephone No. (41-22) 338.83.38
--	--





# PATENT COOPERATION TREATY

FORM PCT/IB/308

**PCT**

## NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

SEKI, Hideo  
Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.  
Osaka Factory  
1-6, Kashima 2-chome  
Yodogawa-ku, Osaka-shi  
Osaka 532-8514  
JAPON

Date of mailing (day/month/year)

14 January 1999 (14.01.99)

Applicant's or agent's file reference

PWO-17192

### IMPORTANT NOTICE

International application No.

PCT/JP98/03011

International filing date (day/month/year)

03 July 1998 (03.07.98)

Priority date (day/month/year)

04 July 1997 (04.07.97)

Applicant

FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD. et al

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this Notice:  
EP,JP,US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present Notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:  
None

The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this Notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on 14 January 1999 (14.01.99) under No. WO 99/01155

### REMINDER REGARDING CHAPTER II (Article 31(2)(a) and Rule 54.2)

If the applicant wishes to postpone entry into the national phase until 30 months (or later in some Offices) from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed with the competent International Preliminary Examining Authority before the expiration of 19 months from the priority date.

It is the applicant's sole responsibility to monitor the 19-month time limit.

Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination.

### REMINDER REGARDING ENTRY INTO THE NATIONAL PHASE (Article 22 or 39(1))

If the applicant wishes to proceed with the international application in the national phase, he must, within 20 months or 30 months, or later in some Offices, perform the acts referred to therein before each designated or elected Office.

For further important information on the time limits and acts to be performed for entering the national phase, see the Annex to Form PCT/IB/301 (Notification of Receipt of Record Copy) and Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Authorized officer

J. Zahra

Telephone No. (41-22) 338.83.38

2417268

